

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
17 février 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/014614 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07J 61/00,  
A61K 31/56

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/001990

(22) Date de dépôt international : 23 juillet 2004 (23.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0309099 25 juillet 2003 (25.07.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : INOVAT  
[TN/TN]; c/o Cabinet Ellouze, Cité Maharajane, Immeuble  
Chiaar 1, Appt 1-Menzah 1, 1002 Tunis (TN).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUTIER-  
REZ, Gilles [FR/FR]; 39, rue Lieutenant Colonel Prévost,  
F-69006 Lyon (FR). SERRAR, Mostafa [FR/FR]; 81, rue  
du 1er Mars 1943, F-69100 Villeurbanne (FR). HADID,  
Zohra [DZ/FR]; 18, rue Raimu, F-69200 Venissieux (FR).

(74) Mandataire : BURTIN, Jean-François; Gefib, 55, rue  
Aristide Briand, F-92300 Levallois Perret Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,

CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un  
brevet (règle 4.17.ii) pour toutes les désignations
- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de  
la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour toutes les désignations

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: STEROID DERIVATIVES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Titre : DERIVES DE STEROIDES ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS

(57) Abstract: The invention concerns the field of chemistry and, more particularly, the field of organic chemistry. The invention specifically relates to novel A-nor steroids according to general formula (I) in which R represents hydrogen, a lower alkyl radical having 1 to 7 carbon atoms, a lower cycloalkyl radical having 3 to 7 carbon atoms, an aryl radical having 5 to 10 carbon atoms, an arylalkyl radical in which the alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, or an acyl radical derived from an aliphatic carboxylic acid, from a cycloalkyl carboxylic acid or from an aryl carboxylic acid. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing, as an active substance, at least one compound of general formula (I) in association or mixed with an excipient or an appropriate vehicle. The inventive pharmaceutical compositions can also contain another active substance that having a similar or synergetic action. The compounds of general formula (I) are used as medicaments that aid in fixing calcium by osteoblasts.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte au domaine de la chimie et plus particulièrement à celui de la chimie organique. Elle a spécifiquement pour objet de nouveaux A-nor stéroïdes répondant à la formule générale (I) dans laquelle R est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 7 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone, un radical arylalcoyle où le groupe alcoyle a de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acide cycloalcoylcarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique. L'invention a encore pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, au moins un composé de la formule générale (I) en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule approprié. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir un autre principe actif d'action similaire ou synergique. Utilisation des composés de formule générale (I) comme médicaments pour favoriser la fixation du calcium par les ostéoblastes.

WO 2005/014614 A1

## STEROID DERIVATIVES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

### Description of WO2005014614

<Desc/Cims Page number 1>

#### DERIVES DE STEROIDES ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie et plus particulièrement à celui de la chimie organique.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouveaux stéroïdes d'origine semi-synthétique appartenant à la famille des A-nor Stéroïdes.

Elle a spécifiquement pour objet de nouveaux stéroïdes répondant à la formule générale I

#### EMI1.1

dans laquelle R est :- de l'hydrogène - un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone,- un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 7 atomes de carbone,- un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone,- un radical arylalcoyle où le groupe alcoyle a de 1 à 6 atomes de carbone,- ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acide cycloalcoylcarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique.

Sa dénomination chimique est 2-oxo 3-OR A-nor 25-éthylidène Cholest-3-ène.

<Desc/Cims Page number 2>

En outre, la structure ceto-énol de cette molécule permet la formation de complexes comme par exemple la formation d'un complexe avec le Fer, le Cuivre ou le Zinc.

Le composé de formule I pour lequel R est de l'hydrogène, peut exister sous une des formes tautomères de la forme ceto-énol, selon le milieu et selon le pH. La forme cétonique peut s'énoliser plus ou moins complètement pour aboutir soit à un mélange cétone/énol soit à un composé complètement énolesé énoles + cétone.

Un milieu alcalin ou l'utilisation de solvants polaires sont les facteurs favorables à l'énolisation et l'énolisation complète de la molécule permet d'obtenir un composé 2-ceto 3-énol pur et stable.

Parmi les composés de formule générale I, on citera tout particulièrement :- le 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor cholest-3-ène (R=H),- le 2-oxo 3-acétoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3-ène (R=CH<sub>3</sub>CO),- le 2-oxo 3-méthoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3-ène (R=CH<sub>3</sub>) qui sont les composés préférés.

On peut également préparer un éther tétrahydropyrannique par action du dihydrofuran en milieu acide, un éther benzylique par action du chlorure de benzyle ou du chlorure de nitrobenzyle en présence de diméthylformamide.

On peut également préparer des esters carboxyliques variés comme un propionate, un

valérate, un benzoate, unnaphtoate, un téréphtalate, un succinate, un malonate, un nicotinate, un glucuronate, ou un lactobionate.

Les composés de formule générale I peuvent être produits par hémisynthèse à partir du fucostérol selon un procédé dans lequel on procède à une oxydation du fucostérol en cholestène-5 3-one puis oxydation par le DDQ en cholestène-5-2,3 dione et réarrangement en 2-ceto 3-hydroxy A-nor cholestène-3 en milieu alcalin.

La formation d'éthers à partir du composé 3-hydroxylé s'effectue au moyen d'un diazoalcane dans un solvant inerte comme l'éther isopropylique ou le tétrahydrofuran, ou par action d'un agent alcoylant en milieu basique.

<Desc/Cims Page number 3>

L'agent alcoylant est de préférence un halogénure, un sulfate, un tosylate d'alkyle, un halogénure de cycloalkyle, un halogénure d'arylalkyle ou d'aryle.

On opère, en présence de pyridine, de lutidine, de collidine, de diméthylformamide, de diméthylacétamide, ou encore en présence de 4-diméthylaminopyridine.

Les esters du composé de formule I peuvent être préparés par action d'un agent d'acylation, tel qu'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique, un halogénure d'acide, un anhydride d'acide, ou un anhydride mixte d'acide, dans un solvant polaire aprotique en présence d'un catalyseur d'acylation comme la 4-diméthylaminopyridine ou le 4-hydroxybenzotriazole sur le composé 3-hydroxylé.

La structure des composés de formule I a été mise en évidence par détermination du spectre RMN et, en particulier, du spectre RMN avec un appareil à haute résolution (500MHz) (RMN du proton [1H], du carbone 13C, en HMBC, en NOE, en TOCSY et en RMN-LC).

Une analyse supplémentaire par RMN du proton pH} montre que le produit, ayant passé dix jours dans CDaOD à froid, n'est pas dégradé.

Le composé de formule I, pour lequel R est de l'hydrogène, peut donner naissance à des complexes métalliques avec des métaux de valence II, III ou IV tels que les complexes de Fer, de Nickel, de Cuivre, de Zinc, de Manganèse ou de Chrome. Ils peuvent servir de mode d'identification, de purification ou de séparation des composés de formule I lors d'analyses physiques.

Les composés de formule générale I donnent également naissance à des dérivés de la fonction cétone libre comme par exemple un cétal, un thiocétal, un hémithiocétal, une oxime, une O-carboxyméthoxyoxime, ou un (dicarboxyalcoylène) cétal optiquement actif ou racémique.

Les composés de formule générale I présentent sept centres d'asymétrie et peuvent, de ce fait, exister sous différentes structures spatiales. C'est ainsi que la jonction des cycles B et C pourra présenter la configuration naturelle 9j3-8a ou la configuration antipodale 9a-8 en fonction des conditions de synthèse.

<Desc/Cims Page number 4>

La configuration du méthyle en position 20 sur la chaîne latérale est en principe P. Cette orientation peut, si désiré, être inversée.

Les composés de formule I se définissent également par la nature du spectre UV qui présente une forte absorption à 220 et à 240 nm. L'addition d'acide ne modifie pas les pics d'absorption en UV.

Les produits alcalins comme le carbonate de sodium, la potasse ou la lithine provoquent un shift de 240 nm à 255 nm.

Les composés selon l'invention peuvent en outre être caractérisés par d'autres méthodes d'analyse comme le dichroïsme circulaire, le spectre infra rouge à l'état sec, ou dispersé dans le Nujol, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie haute performance en phase liquide, ou le pouvoir rotatoire dans l'éthanol.

Les composés de formule générale I sont appelés par commodité Maltadiolone et leurs esters.

On appellera la molécule Maltadiolone  
EMI4.1

<Desc/Cims Page number 5>

le squelette maltane étant  
EMI5.1

Les composés de formule générale I manifestent des propriétés biologiques intéressantes qui les rendent utiles comme principes actifs de médicament.

Les substances selon l'invention exercent une influence sur la synthèse des molécules connectives comme les protéines desmosomiales et les cytokératines de la peau même en présence d'agents corrosifs comme l'acide sulfurique.

Les composés de formule générale 1 se distinguent par de remarquables propriétés de réparation de la matrice extracellulaire, ils augmentent la synthèse du collagène, ils favorisent la synthèse des glycosaminoglycans, même en présence de substances délétères comme les Interleukines et principalement l'Interleukine IL-1.

A titre d'exemple, une culture de cellules osseuse (lignée UMR 106 ou G 292) traitée par 10 ng de Maltadiolone montre un accroissement du calcium fixé par rapport aux cellules témoin non traitées.

A titre d'exemple, une culture de cellules osseuses (lignée UMR 106 ou G 292) sera traitée par 511 d'Interleukine-1, (IL-1), soit

<Desc/Cims Page number 6>

1 ng par ml. L'analyse par spectrophotométrie atomique du calcium fixé dans la matrice extracellulaire montre un taux de 700 ng/ml chez les cellules témoin. Cette valeur est abaissée à 25 ng/ml en présence d'IL-1.

Dans les mmes conditions, les cellules sont traitées par 10µg de Vérapamil ou tout autre inhibiteur calcique tels la Cinchonine ou le Diltiazem. On constate que la quantité de calcium fixé dans la matrice extracellulaire des ostéoblastes, est équivalente à celle des cellules traitées par l'interleukine.

Dans les mmes conditions, les cellules traitées à la fois par 1 ngd'IL-1 et par la Maltadiolone 10µg, selon l'invention, rétablissent une activité fixatrice du calcium équivalente à celle des cellules non traitées par l'IL-1.

Dans les mmes conditions, les cellules traitées à la fois par 10µg de Verapamil ou de Diltiazem et par 10µg de Maltadiolone ont une activité fixatrice du calcium équivalente à celle des cellules non traitées par un inhibiteur calcique.

Dans les mmes conditions que précédemment, on constate que l'activité de rétablissement de la fixation du calcium sur la matrice extracellulaire est perceptible à partir de 10 ng/ml.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale I, dans laquelle R a les significations fournies précédemment, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule approprié pour l'administration par voie digestive, parentérale, rectale ou topique, inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Pour l'administration digestive, les composés de formule générale I se présentent sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de pilules, de poudres aromatisées ou non, de gélules, de capsules.

Pour l'administration parentérale, les composés de formule générale I sont conditionnés sous forme de solutions injectables, de suspensions injectables, de dispersions injectables, dans une émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau. Un véhicule particulièrement

<Desc/Cims Page number 7>

approprié est une émulsion d'acides gras à chaîne moyenne, commercialisée sous le nom d'Intralipid.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un autre principe actif d'action calciotrope similaire ou synergique tel qu'un produit estrogène comme par exemple l'estradiol, un ester d'estradiol, ou un éther d'estradiol comme le Mestranol ou le Quingestanol, un SERM.

Les composés de formule générale I se distinguent par un niveau d'activité élevé à faibles doses pour une toxicité très faible. La posologie normale en composés de formule générale I s'échelonne de 10 ng à 50 mcg/ml et de préférence de 50 ng à 500 ng/ml. Les phénomènes de toxicité se manifestent à des doses supérieures à 50 mcg/ml et indiquent plutôt une suractivité des produits.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### Exemple I

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif 100mg

Lactose 100 g

Cellulose microcristalline 25 g  
Polyvinylpyrrolidone K 30 5 g  
Sorbitol 10 g  
Sulfate de calcium 25 g pour 1 000 comprimés

#### Exemple II

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène  
Principe actif 2,25 mg

<Desc/Cims Page number 8>

Mannitol 5 g  
Sirop de sucre 10 g  
Carbonate de Magnésium 500 g  
Talc 15 g  
Compression sur machines rotatives STOKES pour faire des comprimés de 70 mg.

#### Exemple III

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-Methoxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif 250 µg

Carbonate de Calcium 300 g  
Cellulose microcristalline 20 g  
Polymère d'oxyde d'éthylène (PLURONIC F 88) 20 g  
Silice colloïdale 15 g  
Pour 1 000 comprimés

#### Exemple IV

Solution injectable de 2-oxo-3-acétoxy-25-éthylidène A- nor Cholest 3-ène

2-oxo 3-acétoxy 25-éthylidène A- nor Cholest 3-ène 5 mg

Intralipid 250 ml

Eau distillée 500 ml

La solution est remplie dans des ampoules de 2 ml On filtre sur membrane et on stérilise à 120 C pendant dix minutes.

Les ampoules sont réparties dans des casiers rigides pointes en bas. Par application du vide, les ampoules se remplissent, on les essuie, on les sèche et on soude les pointes en atmosphère stérile.

<Desc/Cims Page number 9>

#### Exemple V

Comprimés de complexe ferreux de 2-oxo-3-hydroxy 25- éthylidène A-nor Cholest 3-ène.

On met en solution 0,82 g de 2-oxo 3-hydroxy 25- éthylène A-nor Cholest 3-ène dans 25 ml de diméthylformamide. On dilue cette solution avec un volume égal d'eau puis on ajoute sans délai 10 ml d'une solution de sulfate ferreux à 5 % dans l'acide sulfurique dilué. On mélange vigoureusement puis on laisse reposer une nuit.

Le précipité formé est séparé sur un creuset en verre fritté, on rince à plusieurs reprises par de l'eau puis deux fois consécutivement à l'acétone. On recueille ainsi 1,02 g de complexe ferreux que l'on sèche à 80 C en étuve ventilée.

Après une nuit de séjour, le complexe, qui se présente sous forme de cristaux brun

foncé, est recueilli.

On pèse 0,100 g de complexe ferreux et 500 g de lactose.

On homogénéise soigneusement puis on additionne de 40 g de cellulose microcristalline puis de 25 g de silice colloïdale (Aérosil 200) et, enfin, de 4 g de stéarate de Magnésium. La poudre, après homogénéisation est tamisée sur tamis 200. On prépare avec cette poudre des gélules de 27 mg contenant 4 mcg de principe actif par prise unitaire.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## STEROID DERIVATIVES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

### Claims of WO2005014614

REVENDECATIONS1 ) Nouveaux stéroïdes répondant à la formule générale I  
EMI10.1

dans laquelle R est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 7 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone, un radical arylalcoyle où le groupe alcoyle a de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acidecycloalkoylcarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique.

2 ) Formes tautomères des nouveaux stéroïdes selon la revendication 1.

3 ) Complexes métalliques du composé selon la revendication 1 pour lequel R est de l'hydrogène.

4 ) Composés de blocage des stéroïdes de formule générale I selon la revendication 1, dans lesquels la fonction cétone est bloquée sous forme de cétal, de thiocétal, d'hemithiocétal, d'oxime ou de (dicarboxyalcoylène) cétal optiquement actif ou racémique

5 ) Un composé selon l'une des revendications précédentes à savoir le 2-oxo-3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest-3-ène 6 ) Un composé selon la revendication 1 à savoir le 2-oxo-3-acétoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3-ène 7 ) Un composé selon la revendication 1, à savoir le 2-oxo 3-méthoxy 25-éthylidène A-nor Cholest-3-ène.

8 ) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications précédentes, dans lequel R est un radical al- coyle, aralcoyle, cycloalcoyle ou aryle caractérisé en ce qu' on soumet le dérivé 3-hydroxylé à l'action d'un diazoalcane dans un solvant inerte d'un halogénure, d'un sulfate ou d'un tosylate d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'arylalkyle.

9 ) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications précédentes, dans lequel R est un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, cycloalkylcarboxylique, arylcarboxylique ou arylalkylcarboxylique dans lequel on soumet le composé pour lequel R est un hydrogène à l'action d'un agent d'acylation dans un solvant polaire aprotique en présence d'un catalyseur d'acylation.

10 ) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un composé de formule générale I en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique thérapeutiquement compatible.

11 ) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, dans lesquelles

l'excipient ou le véhicule est un de ceux qui conviennent pour l'administration par voie digestive, parentérale, rectale ou topique.



12 ) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 ou la revendication 11, dans lesquelles la teneur en composé de formule générale I s'échelonne de 50 ng à 20 mcg par prise unitaire.

13 ) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12, dans lesquelles la teneur en composé de formule générale I s'échelonne de 50 ng à 500 ng par prise unitaire.







14 ) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 10 à 13, dans lesquelles on introduit en outre un autre principe actif d'action similaire ou synergique.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**STEROID DERIVATIVES AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS**

**Patent number:** WO2005014614  
**Publication date:** 2005-02-17  
**Inventor:** GUTIERREZ GILLES (FR); SERRAR MOSTAFA (FR); HADID ZOHRA (FR)  
**Applicant:** INOVAT SARL (TN); GUTIERREZ GILLES (FR); SERRAR MOSTAFA (FR); HADID ZOHRA (FR)  
**Classification:**  
- international: **A61K31/56; A61K31/575; A61P17/00; C07J61/00; A61K31/56; A61K31/575; A61P17/00; C07J61/00; (IPC1-7): C07J61/00; A61K31/56**  
- european: C07J61/00  
**Application number:** WO2004FR01990 20040723  
**Priority number(s):** FR20030009099 20030725

**Also published as:** FR2857968 (A1)**Cited documents:** EP0435321  
 US4145346  
 US3928397  
 US3040091  
 CH506506[Report a data error here](#)**Abstract of WO2005014614**

The invention concerns the field of chemistry and, more particularly, the field of organic chemistry. The invention specifically relates to novel A-nor steroids according to general formula (I) in which R represents hydrogen, a lower alkyl radical having 1 to 7 carbon atoms, a lower cycloalkyl radical having 3 to 7 carbon atoms, an aryl radical having 5 to 10 carbon atoms, an arylalkyl radical in which the alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, or an acyl radical derived from an aliphatic carboxylic acid, from a cycloalkyl carboxylic acid or from an aryl carboxylic acid. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing, as an active substance, at least one compound of general formula (I) in association or mixed with an excipient or an appropriate vehicle. The inventive pharmaceutical compositions can also contain another active substance that having a similar or synergetic action. The compounds of general formula (I) are used as medicaments that aid in fixing calcium by osteoblasts.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide